

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro**



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. März 2001 (01.03.2001)**

PCT

**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/14344 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷:** C07D 239/00 **(52) Anmelder:** LEISTNER, Siegfried [DE/DE]; Klingenthaler Strasse 1, 04346 Leipzig (DE). WIPPICH, Petra [DE/DE]; Fuhlsbütteler Damm 92, 22335 Hamburg (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP00/08126 **(74) Anwalt:** NENNING, Peter; Lössniger Strasse 70, 04275 Leipzig (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum:** 21. August 2000 (21.08.2000) **(81) Bestimmungsstaat (national):** US.
- (25) Einreichungssprache:** Deutsch **(84) Bestimmungsstaaten (regional):** europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (26) Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:** 199 40 494.1 26. August 1999 (26.08.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** IBFB GMBH PRIVATES INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE FORSCHUNG UND BERATUNG [DE/DE]; Karl-Heine-Strasse 99, 04229 Leipzig (DE).
- (72) Erfinder; und**
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US):** HERRMANN, Konrad [DE/DE]; Stieglitzstrasse 78, 04229 Leipzig (DE).
- Veröffentlicht:**
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



(54) Title: POLYCYCLIC PYRIMIDINE-2,4(1H, 3H)-DIONE WITH FUNCTIONALIZED ALKYL RADICALS IN 1- AND/OR 3-POSITION, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

WO 01/14344 A2

(54) Bezeichnung: MEHRCYCLISCHE PYRIMIDIN-2,4(1H, 3H)-DIONE MIT FUNKTIONALISIERTEN ALKYLRESTEN IN 1- UND/ODER 3-POSITION, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

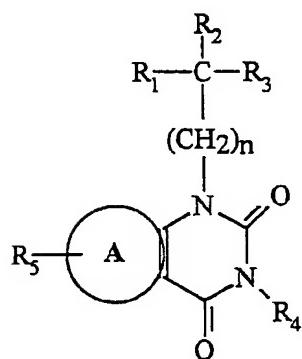
(57) Abstract: Polycyclic pyrimidine-2,4(1H, 3H)-dione having functionalized alkyl radicals in 1-and/or 3-position; method for its preparation and pharmaceutical preparations therefrom; the aim of the invention is to produce and characterize the title compounds and determine their physiological activity. That aim is achieved by providing synthesis pathways, by producing the substances and by providing the specific characteristics of the substance. In pharmaceutical preparations, the substances produced develop a remarkable collagen-inhibiting effect. 1-(3-mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazoline-2,4(1H, 3H)-dione is cited as an example.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung hat die Aufgabe, die Titelverbindungen herzustellen, zu charakterisieren und ihre physiologische Wirksamkeit zu bestimmen. Die Aufgabe wird gelöst durch die Angabe von Synthesewegen, Herstellung der Stoffe und Angabe substanzspezifischer Charakteristika. In pharmazeutischen Zubereitungen entwickeln die hergestellten Stoffe bemerkenswerte kollagenaseinhibierende Wirkung. Als Beispiel wird 1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H, 3H)-dion angeführt.

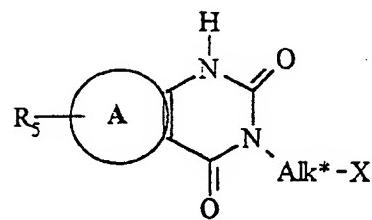
Mehrcyclische Pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft mehrcyclische Pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position der allgemeinen Formeln Ia und Ib,



(Ia)



(Ib)

worin bedeuten:

R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl,

R² Wasserstoff oder Methyl,

R³ Mercapto und Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAlkCONHOH),

Alk Alkyl (C₁-C₅; verzweigt und unverzweigt),

R⁴ Wasserstoff, Alk, Benzyl sowie Phenyl,

n 0, 1 oder 2,

Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-)),

X Mercapto, Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAlkCONHOH),

A anellierter Benzoring mit

R⁵ Wasserstoff, 6-Methyl, 8-Methyl, 6-Fluor, 6-Chlor, 6-Brom, 6-Methylthio oder
6,7-Dimethoxy

oder

in 2,3-Position anellierter Thiophen-Ring,
der gegebenfalls in 4,5-Position mit Dimethyl substituiert oder mit einem
Cyclopenten-, Cyclohexen oder Cyclohepten-Ring kondensiert ist,

sowie deren Tautomere und Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen, insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen bei Mensch und Tier, bei denen die Inhibierung von Kollagenasen und artverwandter Metalloproteasen einen Beitrag zur Heilung bzw. Abschwächung der durch diese Enzyme verursachten Symptome bewirkt.

Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib sind in der Fachliteratur bislang noch nicht beschrieben. Eine Ausnahme bildet eine Verbindung nach der allgemeinen Formel I b mit R⁵ = H und Alk* = CH₂-CH₂-CH(CH₃)- und X = SH. Diese Substanz ist als 3-(Mercapto-3-methylpropyl)chinazolin-2,4(1H,3H)dion mit Alkyl = C₄ verzweigt in der EP 0 454 060 beschrieben worden. Ihr wird eine immunstimulierende und immunrestorative Wirkung zugeschrieben, so dass sie bei Immunerkrankungen und Virusinfektionen eingesetzt werden kann.

In der DD 293 816 beschreibt der Anmelder in Formelbild II ein Chinazolin, das für den Fall von n = 2 und R² = CH₃ als 3-(Mercapto-3-methylpropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)dion angesprochen werden kann. Es dient als Ausgangsstoff zur Synthese von 3-(Alkylthioalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinen. Ähnlich wird in DD 293 817 verfahren, in der das Formelbild II für n = 2 und R² = CH₃ dem 3-(Mercapto-3-methylpropyl)chinazolin-2,4(1H,3H)dion entspricht und diese Substanz als Zwischenprodukt eingesetzt wird.

Es ist bekannt, daß physiologisch die enzymatische Aktivität einer strikten, abgestimmten Regulation zwischen Aktivierung und Hemmung unterliegt. Eine unbremste enzymatische Aktivität dieser Enzyme führt besonders bei den rheumatischen Erkrankungen zum Abbau der Knorpelsubstanz und – pathophysiologisch bedeutsam – zu chronisch-schmerzhaften Veränderungen an den Gelenken.

Ein weiteres Beispiel der pathologischen Wirkung von Kollagenasen ist bei der Metastasierung von Tumoren gegeben. Sekretierte Kollagenasen bahnen sich einen Weg durch dichtes kollagenes Bindegewebe und ermöglichen es dadurch den Krebszellen aus dem Tumorverband auszuwandern und an anderer Stelle Tochtergeschwülste zu bilden.

Als weiteres relevantes medizinisch/kosmetisches Ergebnis unzureichend gebremster Einwirkung von Kollagenasen ist das UV-induzierte Erythem zu nennen, das u.a. als Folge einer intensiven Sonnenbestrahlung auftritt. Durch die UV-Strahlen des Sonnenlichtes bzw. von Bräunungsgeräten werden u.a. Kollagenasen in der bestrahlten Haut aktiviert, die in der Folge Kollagen des Bindegewebes und der Blutkapillaren spalten und dadurch für die Symptome eines Sonnenbrandes verantwortlich sind.

Bei den exemplarisch aufgezeigten pathologischen Wirkungen der enzymatischen Aktion von Kollagenasen, können deren Folgeerscheinungen durch stabile Inhibitoren verhindert werden. Es ist naheliegend, die Vorstellung zu realisieren diese Enzyme durch spezifische Inhibitoren gezielt zu hemmen, um dadurch z.B. eine fortschreitende Knorpeldestruktion bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu unterbrechen.

Es sind bereits Verfahren zur Gewinnung von Verbindungen mit kollagenaseinhibierender Wirkung bekannt. Diese Wirkstoffe besitzen in aller Regel eine proteinogene Struktur, die eine Verwandtschaft zu natürlichen Inhibitoren aufweisen, bei denen es sich um spezielle Proteine handelt. Diese proteinogenen oder pseudoproteinogenen Substratanaloga besitzen als essentielles Strukturelement eine zink-bindende Gruppe, die das Zink-Ion im aktiven Zentrum der Metallionen-abhängigen Kollagenasen chelatisiert.

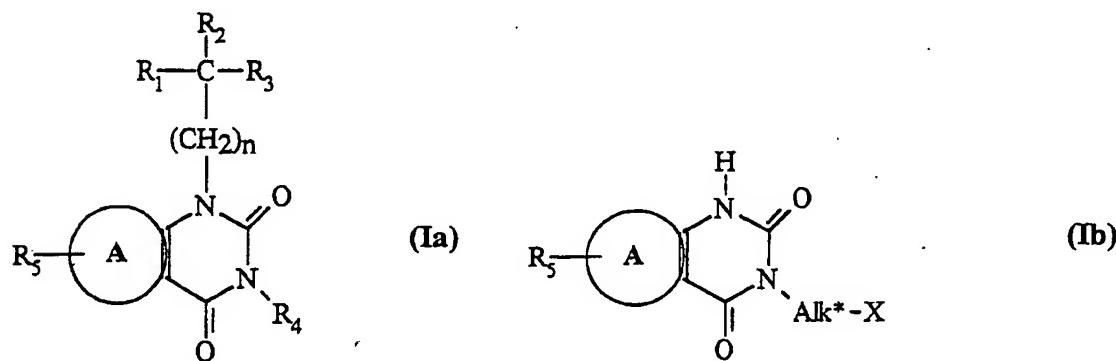
Bezüglich einer therapeutischen Anwendung weisen derartige proteinogene Wirkstoffe eine Reihe von Nachteilen wie ungenügende Resorbierbarkeit, in aller Regel kurze Halbwertszeiten sowie nur eine geringe Stabilität auf.

Es besteht daher ein Bedürfnis, Arzneimittel mit nicht-proteinogener Struktur zu entwickeln, die die Nachteile proteinogener Wirkstoffe nicht aufweisen. Insbesondere besteht ein Bedürfnis nach solchen neuen Wirkstoffen mit kollagenaseinhibierenden Eigenschaften, die ausreichend stabil und gut resorbierbar sind sowie eine Affinität zum Zink-Ion des aktiven Zentrums der Kollagenasen aufweisen.

Die Erfindung hat die Aufgabe, neue chemische Substanzen mit nicht-proteinogener Struktur aufzufinden, die vorzugsweise eine kollagenaseinhibierende Wirkung aufweisen. Es ist weiter die Aufgabe dieser Erfindung, Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen als auch entsprechender Arzneimittel zu entwickeln, welche diese Verbindungen enthalten.

Die Aufgabe wird anspruchsgemäß gelöst. Die abhängigen Ansprüche betreffen vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen mehrcyclischen Pyrimidin-2,4(1H,3H)dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position besitzen die allgemeinen Formeln Ia und Ib,



worin bedeuten:

R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl,

R² Wasserstoff oder Methyl,

R³ Mercapto, oder Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAIkCONHOH),

Alk Alkyl (C₁-C₅; verzweigt und unverzweigt),

R⁴ H, Alk, Benzyl sowie Phenyl,

n 0, 1 oder 2,

Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-) und unverzweigt),

X Mercapto, Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAIkCONHOH),

A anellierter Benzoring mit

R⁵ Wasserstoff, 6-Methyl, 6-Methyl, 6-Fluor, 6-Chlor, 6-Brom, 6-Methylthio oder
6,7-Dimethoxy

oder

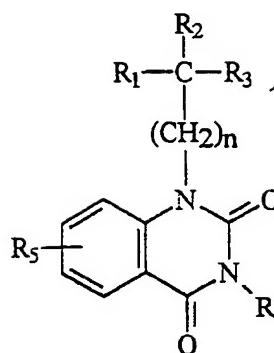
in 2,3-Position anellierter Thiophen-Ring,

der gegebenfalls in 4,5-Position mit Dimethyl substituiert oder mit einem
Cyclopenten-, Cyclohexen oder Cyclohepten-Ring kondensiert ist.

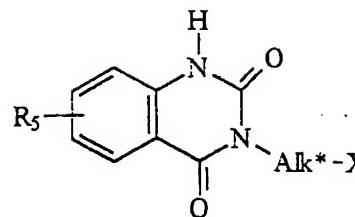
Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch ihre Salze, insbesondere
ihre pharmakologisch geeigneten Salze verstanden, besonders die Natrium- und
Ammoniumsalze, sowie auch ihre Tautomeren.

Die Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind neue chemische Substanzen mit
enzyminhibitorischer, vor allem aber kollagenaseinhibierender Wirkung, aufgrund
deren sie in der Human- und Veterinärmedizin vorteilhaft einsetzbar sind. Weiterhin
ermöglichen diese Substanzen weiterführende Umsetzungen zu Verbindungen mit
analogem oder verändertem Wirkprofil.

Von den Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib sind als besondere
Ausführungsform der Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formeln IIa und
IIb hervorzuheben,



(IIa)



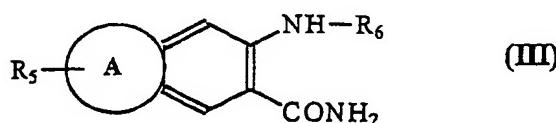
(IIb)

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Alk, Alk*, n und X die oben genannten Bedeutungen besitzen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib sowohl als solche als auch in ihrer tautomeren Form vorliegen, ferner auch als Salze, insbesondere als pharmazeutisch unbedenkliche Alkali- oder Ammoniumsalze.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, worin R_3 Mercapto und R_4 Wasserstoff bedeuten, sind gekennzeichnet durch folgende Verfahrensweisen:

(A) Umsetzung von 2-(Alkenylamino)-1-carbonsäureamiden der allgemeinen Formel III,



(III)

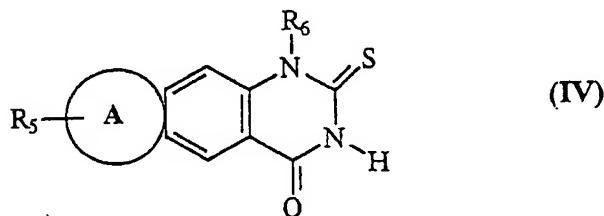
worin R_6 Alkenyl ($\text{C}_3\text{-C}_6$), wie z. B. Allyl, Methallyl, Crotyl, 1-Buten-4-yl, 3-Penten-1-yl und 3-Hexen-1-yl und

A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

mit einem das $-\text{C}=\text{S}$ -Strukturelement übertragenden Agens, wie Thiophosgen, Thioharnstoff, Ammonium- oder Alkalithiocyanat/Salzsäure, 1,1'-Thiocarbonylbisimidazol oder Benzoyl-isothiocyanat in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel,

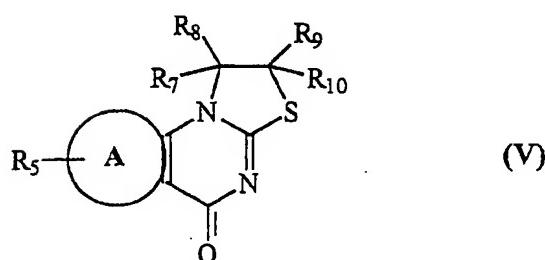
- Rühren des Reaktionsansatzes,

- Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum,
- Hinzufügen von verdünnter Alkalilauge und mäßiges Erwärmen bis etwa 60° C,
- Abtrennen ungelöster Bestandteile durch Filtration,
- Abkühlen und Ansäuern des Filtrates,
- Erhitzen der erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



worin A, R₅ und R₆ dasselbe wie oben bedeuten,

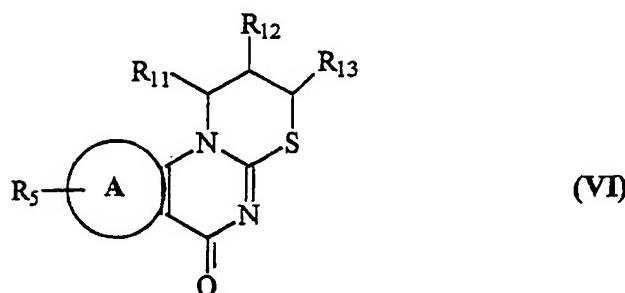
- mit konzentrierter Mineralsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Trocknen der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel V,



worin

R₇, R₈, R₉ und R₁₀ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

- bzw. Trocknen der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel VI,



worin R₁₁, R₁₂, R₁₃ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und A und R₅ dasselbe wie

- oben bedeuten,
- in einem Vakuum-Exsikkator über Kaliumhydroxyd oder
 - Einröhren der obigen Verbindungen in eine verdünnte, wäßrige Natriumcarbonatlösung,
 - Isolieren der Verbindungen,
 - Erhitzen dieser Verbindungen in verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
 - Abkühlen des Reaktionsansatzes,
 - Waschen und Trocknen des Kristallisats unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder ihrer Tautomeren, worin R₄ ausnahmslos Wasserstoff bedeutet.

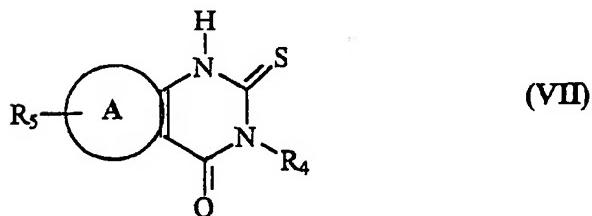
Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, worin

R₃ Mercapto, R⁴ H, Alk, Benzyl sowie Phenyl,

n 1 oder 2 und Alk, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

ist durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

B) Umsetzung von bi- und tricyclischen 3-Alkyl(bzw.Benzyl oder Phenyl)-pyrimidin-4(3H)-on-2(1H)-thionen der allgemeinen Formel VII,



worin R⁴ H, Alk, Benzyl, Phenyl, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,
mit 1,ω-Dihalogenalkanen der allgemeinen Formel VIII,



worin

m 2, 3 oder 4 und

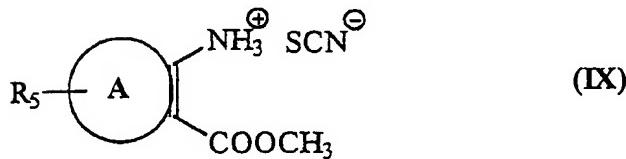
Hal Chlor, Brom oder Iod bedeuten,

in einem aprotischen, dipolaren Lösungsmittel,

- vorzugsweise in Dimethylformamid unter Zugabe von Kaliumcarbonat, durch längeres Röhren bei Raumtemperatur,
- Zugabe von verdünnter Salzsäure,
- längerem Erhitzen bis zum Rückfluß,
- Filtration der heißen Reaktionslösung,
- Abkühlen und Aufbewahren der Lösung bei 4° C
- unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,
worin R₃ Mercapto, R⁴ H, Alk, Benzyl, Phenyl, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

oder

(C) Umsetzung von 2-Ammoniumcarbonsäuremethylesterthiocyanaten der allgemeinen Formel IX,



worin A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

mit 1,ω-Dihalogenalkanen der allgemeinen Formel VIII,

worin

m 2 oder 3 und

Hal Chlor, Brom oder Iod bedeuten,

- Erhitzen der Reaktionspartner unter Röhren bis zum Rückfluß,
- Abkühlen und Isolieren des Niederschlages,
- Waschen mit Diethylether und Trocknen,
- Lösen des Niederschlages in Wasser,

- Filtrieren der Lösung und Zugabe von verdünnter Natronlauge bis pH 10,
- Isolierung des ausgefallenen Niederschlages und Waschen mit Wasser,
- Trocknen des Niederschlages und intensives Schütteln mit Chloroform,
- Isolierung des Niederschlages und Trocknen,
- Umkristallisieren mit einem Lösungsmittel, vorzugsweise Methylglykol, unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel V, gewonnen durch Umsetzung mit Dibromethan,

worin R₇, R₈, R₉ und R₁₀ Wasserstoff und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

bzw. der Verbindung der allgemeinen Formel VI,
gewonnen durch Umsetzung mit 1,3-Dibrompropan

worin R₁₁, R₁₂, R₁₃ Wasserstoff und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Erhitzen der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel V bzw. VI in verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,

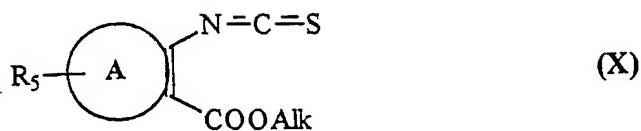
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Waschen und Trocknen des Kristallsats unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder ihrer Tautomeren,

worin R₁, R₂, R₄ Wasserstoff, R₃ Mercapto, n 1 oder 2 und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,

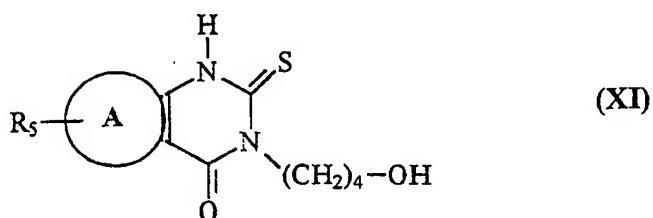
worin Alk* n-Butylen (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,
sind durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(D) Umsetzung von 2-Isothiocyanato-1-carbonsäureester der allgemeinen Formel X,



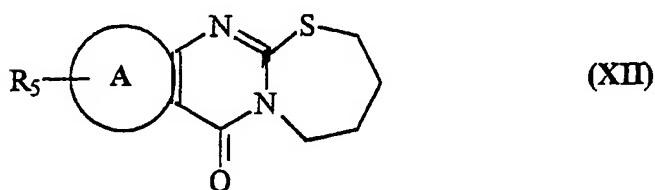
worin in Alk, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,
mit 4-Aminobutan-1-ol bei Raumtemperatur unter intensivem und längerem Rühren

- Hinzufügen von Wasser unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel XI,



worin A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

- Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XI mit konzentrierter Mineralsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes und Isolieren des Kristallisates,
- Hinzufügen von wäßriger Natriumcarbonatlösung zum Kristallisat bis etwa pH 9,
- Isolieren des Kristallisates, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 2,3,4,5-Tetrahydro-7H-[1,3]thiazepino[2,3-a]pyrimidin-7-one der allgemeinen Formel XII,



worin A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Erhitzen der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel XII in sehr verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser wäßrigen Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,

- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
 - Waschen und Trocknen des Kristallisats

unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ib oder ihrer Tautomeren, worin

Alk* n-Butylen (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin Alk* Alkylen (C_4-C_{12} ; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen (- $CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$)), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

sind durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(E) Umsetzung von 2-Alkoxy carbonylamino-1-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel XIII,



worin Alk. Alkyl (C_1-C_3) und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

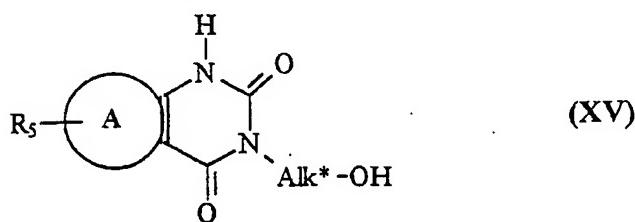
mit Aminoalkanolen der allgemeinen Formel XIV,

worin Alk* Alkylen (C_4-C_{12} ; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropylen ($-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$)) bedeuten,

durch Erwärmen in prinzipiell bekannter Reaktion,

- #### - Abkühlen des Reaktionsansatzes,

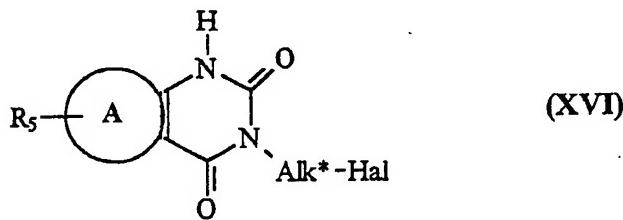
- Zugabe von Wasser und verdünnter Salzsäure bis etwa pH 4,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 3-(ω -Hydroxyalkyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione der allgemeinen Formel XV,



worin Alk* Alkylen (C_4-C_{12} ; unverzweigt und verzweigt, mit Ausnahme von 3-Methylpropyleen (-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-)) und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XV mit konzentrierter Salzsäure, Phosphortrichlorid oder Phosphoroxidchlorid, vorzugsweise jedoch mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure, durch

- Erhitzen bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 3-(ω -Haloalkyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione der allgemeinen Formel XVI,



worin Hal Chlor oder Brom und Alk*, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVI in einem hochsiedenden, polaren Lösungsmittel mit Thioharnstoff,

- Erhitzen unter Rückfluß,